

М.В. ЯКИМОВА, Е.Н. ЖИЛЯЕВА, А.В. МЕДВЕДЬ,
Л.В. НАУМЕНКО, Е.И. СУБОЧ



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск,
Республика Беларусь

Приведенный обзор литературы посвящен молекулярным аспектам увеальной меланомы.

Несмотря на относительную редкость патологии, увеальная меланома характеризуется неблагоприятным прогнозом, связанным с высокой вероятностью прогрессирования опухолевого процесса. Согласно современным представлениям, наличия клинических и патоморфологических критериев недостаточно для проведения эффективной дифференциальной диагностики заболевания, стратификации риска метастазирования, оценки прогноза течения заболевания и ответа опухоли на терапию. Молекулярно-генетическое исследование является важным дополнением к используемым в настоящее время методам.

Для увеальной меланомы характерен ряд молекулярно-биологических особенностей, которые могут быть использованы в качестве диагностических критериев для выявления данной опухоли, а также для оценки ее метастатического потенциала. В статье отражено современное представление о преимуществах и ограничениях применения цитогенетических маркеров, экспрессионного профилирования генов и драйверных мутаций в качестве прогностических факторов при увеальной меланоме. При этом, несмотря на значительное количество работ, отсутствует однозначность в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза при увеальной меланоме и особенно при прогрессировании заболевания. На сегодняшний день не выработаны четкие критерии прогнозирования течения неопластического процесса, а также не разработан алгоритм раннего выявления метастатической болезни, что обуславливает актуальность дальнейших исследований.

Ключевые слова: увеальная меланома, прогностические маркеры, цитогенетические aberrации, профилирование экспрессии генов, мутации

The literature review is dedicated to the molecular aspects of uveal melanoma.

Although uveal melanoma is a rare pathology, it is characterized by poor prognosis associated with a high probability of tumor progression. According to current conceptions, the availability of clinical and pathomorphological criteria is insufficient for making a correct differential diagnosis of the disease, stratification of metastatic disease risk, evaluation of the disease prognosis and the tumor response to therapy. The molecular genetic study is a valuable supplement to the current techniques.

A number of molecular-biological features are characteristic for uveal melanoma, which could be used as diagnostic criteria of this tumor, as well as for evaluation of its metastatic potential. The review presents the current notion of the benefits and limitations in application of cytogenetic markers, gene expression profiling and driver mutations as prognostic factors of uveal melanoma. Nevertheless, despite the considerable number of articles, there is no ambiguity in understanding molecular mechanisms of uveal melanoma carcinogenesis and especially in the disease progression. Today there are neither reliable criteria for predicting the neoplastic process nor the algorithm for the early detection of metastasis, which makes further research a high-priority task.

Keywords: uveal melanoma, prognostic markers, cytogenetic aberrations, gene expression profiling, mutations

Novosti Khirurgii. 2019 Jul-Aug; Vol 27 (4): 443-452

The articles published under CC BY NC-ND license

Molecular markers of uveal melanoma

M.V. Yakimava, K.N. Zhylyayeva, A.V. Miadzvedz, L.V. Naumenko, A.I. Subach



Введение

Увеальная меланома (УМ) представляет собой опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающуюся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Наиболее часто опухоль локализуется в хориоидее (85-90%), при этом практически всегда поражение носит односторонний характер [1]. За анализируемый период в Республиканском научно-практическом

центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова не зарегистрировано ни одного случая билатерального заболевания, хотя рядом авторов описаны примеры поражения обоих глаз у пациентов с УМ [2].

Меланома хориоидеи – опухоль взрослого населения, выявление данной патологии у детей является казуистикой, однако такие примеры существуют [3]. В Республике Беларусь не зарегистрировано ни одного случая заболевания в детском возрасте. Средний возраст пациентов

составляет 60 лет, риск заболеть увеличивается с возрастом и при достижении 75 лет остается стабильным [4, 5].

Цель. Обобщить современные представления о клинической значимости использования молекулярных маркеров при увеальной меланоме и выявить аспекты для проведения дальнейших разработок.

Клинические факторы прогноза

Согласно обобщенным данным, традиционными факторами неблагоприятного прогноза заболевания являются возраст пациента, большие размеры опухоли, вовлечение цилиарного тела, экстраокулярный характер роста, степень пигментации и васкуляризации опухоли, наличие в паренхиме опухоли участков некроза, кровоизлияний, эпителиоидный тип меланомы и др. [6, 7]. Показатели выживаемости резко уменьшаются с увеличением стадии заболевания. Оценки смертности на 5, 10 и 20 лет составляют 4%, 8% и 11% для T1, 8%, 13% и 24% для T2, 19%, 27% и 36% для T3 и 30%, 43% и 51% для T4 категорий распространенности опухоли соответственно [8]. По сравнению с I стадией заболевания частота развития метастазов и показатели смертности в 3 раза выше при II стадии процесса и в 9-10 раз выше при III стадии болезни [9]. Прогностически неблагоприятным фактором является и размер основания опухоли. Чем больше площадь захвата хориоидеи опухолью, «грибовидный» или диффузный характер роста, тем хуже прогноз у заболевших. Эпителиоидные морфологические варианты меланомы, выраженная степень кровотока с формированием анастомозов, образующиеся некрозы и кровоизлияния в ткани опухоли позволяют судить о высокой степени злокачественности опухоли [10].

При прогрессировании заболевания в 60-70% всех случаев первичные метастазы увеальной меланомы обнаруживаются в печени, почти в 40% случаев изначально очаги продолженного роста выявляются в легких, мягких тканях и лимфатических узлах [11, 12]. Печень является единственным пораженным органом примерно у 43% пациентов и только у 23% пациентов с продолженным ростом опухоли она не вовлечена в опухолевый процесс [12]. Такую тропность к гепатоцитам печени, вероятно, можно объяснить наличием на поверхности клеток увеальной меланомы трех видов рецепторов: рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R), рецептора фактора роста гепатоцитов (сMET) и рецептора хемокинов (CXCR4), основной функцией которых является контроль

клеточной миграции, инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. Эти рецепторы гиперэкспрессированы в первичной опухоли [13].

Молекулярно-биологические факторы прогноза

Для УМ характерен ряд цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей, которые могут быть использованы в качестве диагностических критериев для идентификации данной опухоли, а также для оценки ее метастатического потенциала. Кроме того, понимание молекулярных изменений открывает новые перспективы для разработки противоопухолевых препаратов с целью персонификации лекарственной терапии пациентов с метастатическим процессом либо для предотвращения развития метастазов при опухолях с высоким метастатическим потенциалом [14].

Цитогенетические маркеры. Наиболее изученными при увеальной меланоме являются цитогенетические нарушения. Генетические аномалии представлены повреждением 3, 6, 8 и 1 хромосом, и определенные типы данных aberrаций позволяют довольно точно предсказать поведение опухоли. Потеря одной копии хромосомы 3 (моносомия 3) является самым частым специфическим изменением при УМ и наблюдается приблизительно в 45-55% опухолей. Она встречается в 70% случаев метастатической формы заболевания и только в 20% случаев при отсутствии метастазов. Моносомия 3 ассоциирована с агрессивными характеристиками опухоли, такими как эпителиоидный клеточный тип, цилиарная локализация, пигментация, а также является значительным прогностическим маркером высокого риска метастазирования и снижения показателей выживаемости пациентов [15, 16, 17]. Аллельная делеция короткого плеча хромосомы 1 (1p36) встречается в 30% случаев и ассоциирована с экстрасклеральной инвазией опухоли, снижающей выживаемость пациентов, а также с большим размером опухоли [18]. Потеря длинного плеча хромосомы 6 (6q) определяется в основном в метастатических опухолях (35-37%), тогда как увеличение копий короткого плеча хромосомы 6 (6p) и усиление ее регулирующего влияния является достаточно типичным для опухолей без метастазов (28-54%) и связано с низким риском прогрессирования заболевания даже при наличии аномалий хромосом 3 и 8 [15]. Увеличение копий длинного плеча хромосомы 8 (8q) (36-63%) либо потеря ее короткого плеча (8p) (17-28%) также являются факторами неблагоприятного прогноза УМ и указывают

на быстрое развитие метастазов [15, 18].

Выявление цитогенетических изменений стало важным шагом на пути к выбору точных прогностических маркеров для УМ, однако они обладают рядом существенных недостатков, которые ограничивают их ценность при обычном клиническом применении. Для оценки состояния хромосом используются стандартное кариотипирование, микросателлитный анализ, анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), хромогенная *in situ* гибридизация (CISH), сравнительная геномная гибридизация (CGH). Эти методы предполагают использование большого количества опухолевой ткани (полученной после энуклеации), что невозможно при тонкоигольной аспирационной биопсии. Ограничения использования методов хромосомного анализа в рутинной клинической практике также связаны с их восприимчивостью к ошибке выборки, обусловленной гетерогенностью опухолей, недостаточной клинической валидацией, отсутствием стандартизованных платформ для тестирования [19].

Экспрессионный профиль генов. Альтернативным вариантом прогнозирования метастатического потенциала УМ является экспрессионное профилирование генов. На сегодняшний день существует доступный коммерческий набор «DecisionDx-UM», который позволяет оценить профиль экспрессии 12 прогностических и 3 контрольных генов: CDH1, ECM1, EIF1B, FXR1, HTR2B, ID2, LMCD1, LTA4H, MTUS1, RAB31, ROBO1, SATB1, MRPS21, RBM23, SAP130. Данный тест является автономной платформой, основанной на использовании высокочувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР), прошедшей клиническую валидацию и успешно применяемой для тестирования образцов первичной увеальной меланомы, полученных методом тонкоигольной аспирационной биопсии [19, 20, 21, 22, 23]. С использованием профилирования экспрессии генов (GER) первичная УМ может быть разделена на две прогностически значимые молекулярные подгруппы: класс 1 (1A и 1B) — с низким и промежуточным рисками метастазирования, класс 2 — с высоким риском метастазирования [24].

По экспрессионным характеристикам клетки опухолей класса 1 схожи с нормальными и высокодифференцированными увеальными меланоцитами, в то время как в меланомах класса 2 снижена экспрессия меланоцитарных генов, и они приближаются к профилю низкодифференцированных нейро-эктодермальных стволовых клеток [25].

Превосходство прогностической точности классификации GER над клиническими, морфологическими и цитогенетическими показателями подтверждено несколькими независимыми группами [26, 27]. Вероятная причина более высокой прогностической ценности заключается в указанной гетерогенности цитогенетических маркеров. Напротив, экспрессионный профиль генов представляет собой функциональный «снимок» микросреды опухоли, который менее вариабелен в пределах УМ [23, 26].

Экспрессионное профилирование генов позволяет стратифицировать пациентов с УМ на группы высокого, промежуточного и низкого рисков прогрессирования (метастазирования) с целью принятия клинического решения, алгоритм которого представлен на рис. 1 [28].

Согласно рекомендациям Bascom Palmer Eye Institute (США), пациентам группы низкого риска (класс 1A) выполняется ежегодное визуальное исследование печени, при промежуточном риске (класс 1B) — его чередование с определением активности ферментов печени каждые 6 месяцев (щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа и γ -глутамилтранспептидаза). Если, согласно экспрессионному профилю, установлена группа высокого риска (класс 2), каждые 3 месяца проводится инструментальное исследование органа поочередно с определением энзимов. Данная стратегия направлена на раннее выявление и лечение метастазов с целью увеличения выживаемости пациентов. Еще более важным является тот факт, что молекулярно-прогностическая стратификация позволяет пациентам высокого риска включаться в клинические испытания препаратов адъювантной терапии, способствующих замедлению прогрессирования микрометастатического заболевания [24].

Следует отметить, что данный молекулярный тест имеет определенные ограничения: он не исследовался на опухолях, которые были подвергнуты лучевой терапии, поэтому забор биологического материала должен быть выполнен до ее проведения. Кроме того, тест не рекомендуется использовать при наличии большого количества некрозов в образце, что может привести к получению ложного результата [24, 26].

Молекулярные маркеры. Молекулярно-генетические нарушения при увеальной меланоме обусловлены вовлечением сигнальных каскадов ретинобластомы (Rb) и p53, а также фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K/AKT) и митоген-активированного протеинкиназного (MAPK) путей [15].



Рис. 1. Диагностический алгоритм наблюдения за пациентами в зависимости от уровня риска [28].

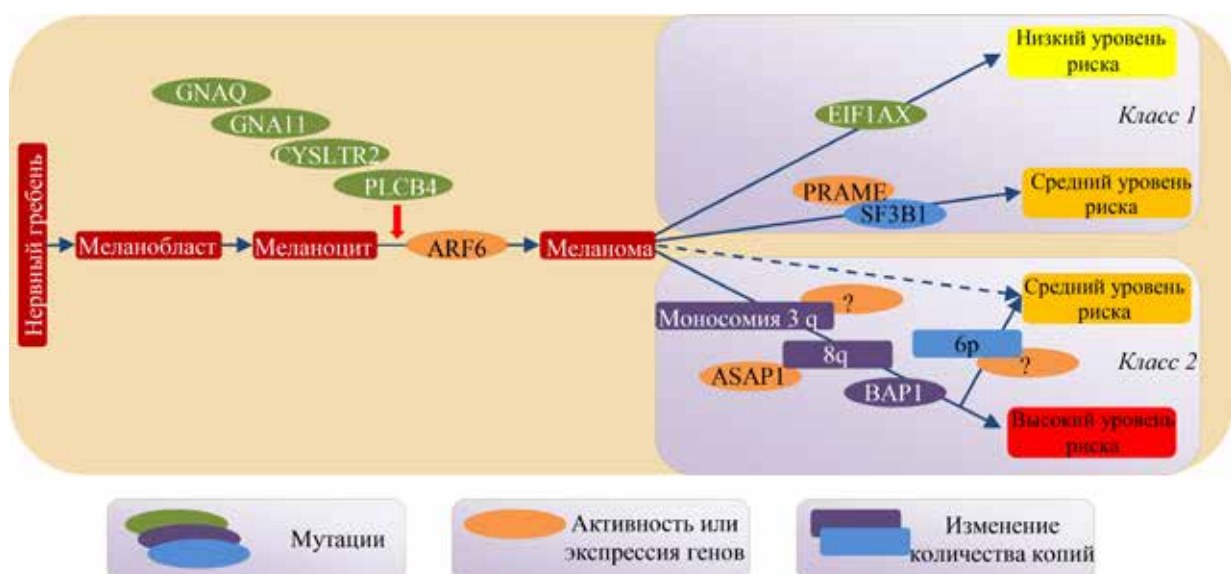
Современные представления о механизмах канцерогенеза при УМ представлены на рис. 2 [29].

Активация MAPK-каскада, приводящая к автономной неконтролируемой пролиферации неопластических клеток, обусловлена наличием драйверных мутаций в генах GNAQ (Alpha Subunit (Gαq)) и GNA11 (Alpha Subunit 11 (Gα11)), кодирующих α-субъединицы G-белков. Взаимоисключающие генетические поломки в генах GNAQ и GNA11, которые при данном заболевании обладают определенной уникальностью, встречаются более чем в 80% УМ и являются ранним событием в патогенезе опухоли. Соматические мутации затрагивают в боль-

шинстве случаев «горячие» точки 209-х кодонов 5-х экзонов, что приводит к замене глутамина (GNAQ/GNA11Q209L и GNAQ/GNA11Q209P). Кроме того, описаны генетические альтерации в 183-х кодонах 4-х экзонов (R183), также характерные для обоих генов [30, 31]. Согласно обобщенным данным, наличие мутации в генах GNAQ и GNA11 не коррелирует с клинко-морфологическими, цитогенетическими характеристиками и с выживаемостью пациентов [32, 33].

Новые данные получены в отношении активации мутантными белками GNAQ и GNA11 комплекса транскрипционного фактора YAP/TAZ (yes-associated protein/transcriptional co-activator with PDZ-binding motif), при этом

Рис. 2. Многоступенчатый канцерогенез при увеальной меланоме [29].



неясно, какой из двух путей, YAP/TAZ или MAPK, играет более значимую роль в патогенезе УМ. Интересно отметить, что активация каскада YAP/TAZ обуславливает резистентность к терапии BRAF-ингибиторами при меланоме кожи. Безуспешность мишень-направленной терапии MAPK-каскада при увеальной меланоме позволяет предположить возможность ингибирования пути YAP/TAZ в качестве альтернативного варианта лечения данной группы пациентов [34, 35, 36].

В 15-20% случаев УМ не обнаруживаются мутации в генах GNAQ и GNA11. Анализ данных полноэкзомного секвенирования в опухолях двойного «дикого типа» позволил идентифицировать активирующие мутации в генах CYSLTR2 (Cysteinyl Leukotriene Receptor 2) и PLCB4 (Phospholipase C4), приводящие к запуску тех же сигнальных каскадов, что позволяет также рассматривать их в качестве драйверных мутаций [37, 38]. Важная роль в развитии метастазов при УМ определена для специфического супрессорного белка BAP1 (BRCA1-associated protein 1), который является составной частью убиквитин-зависимой системы протеолиза, селективно удаляющей отработанные, короткоживущие и аномальные белки, продуцируемые в клетках [39]. Данные ряда исследований расширили функцию BAP1 как регулятора процессов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, транскрипции генов, дифференцировки и апоптоза клеток [40]. Инактивация белка BAP1 связана с наличием мутаций в одноименном гене, которые возникают не на начальных стадиях онкогенеза, а при прогрессировании опухоли: более чем в 80% случаев метастатических форм заболевания обнаруживается мутация в данном гене [39], частота генетических нарушений в первичной УМ составляет 47% [41]. Потеря белка BAP1 рассматривается как ключевое событие в приобретении метастатического потенциала клетками УМ и коррелирует с неблагоприятными прогностическими факторами, такими как класс 2 GEP и пожилой возраст пациентов. Кроме того, потеря экспрессии белка BAP1 у пациентов с дисомией хромосомы 3 позволяет выявить подгруппу пациентов с «нетипичным» неблагоприятным прогнозом заболевания [42]. Однако, по данным К.М. Stabu и соавт., мутационный статус гена BAP1 не имеет прогностического значения, а частота и спектр мутаций при УМ в большей степени могут зависеть от этнических и демографических факторов, чем считалось до настоящего времени [43].

Герминальные мутации в гене BAP1 свя-

заны с развитием наследственных форм УМ в составе BAP1 семейного ракового синдрома (BAP1 Familial Cancer Syndrome), для которого также характерно возникновение меланомы кожи, мезотелиомы и почечно-клеточной карциномы [44].

Мутации в гене SF3B1 (Splicing Factor 3b Subunit 1), изменяющие сплайсинг многих генов-мишеней, встречаются в 10-21% случаев УМ. Они часто возникают в опухолях, которые экспрессируют онкоген PRAME (Preferentially Expressed Antigen in Melanoma) и характеризуются промежуточным риском прогрессирования заболевания (класс 1B GEP) [45]. Прогностическое значение данных мутаций в настоящее время является неоднозначным. В ряде исследований указывается на наличие ассоциации между мутациями SF3B1 и благоприятными прогностическими факторами (более молодой возраст пациентов и отсутствие вовлечения цилиарного тела) [46]. Однако при более длительном сроке наблюдения для данных опухолей характерен значительно худший прогноз и развитие поздних метастазов (через 5 и более лет) в сравнении с УМ «дикого типа» (DFS, 132,8 против 174,4 мес.; $p=0,008$) [47].

Приблизительно в 17% всех УМ встречаются мутации в гене EIF1AX (Eukaryotic Translation Initiation Factor 1A X-Linked), которые связаны с опухолями класса 1A GEP, характеризующимися благоприятным прогнозом. Мутации EIF1AX обычно являются взаимоисключающими с мутациями BAP1 и SF3B1 [32, 48]. В большинстве случаев данная разновидность генетических поломок идентифицируется в опухолях с дисомией хромосомы 3 (в 48%) и редко при ее моносомии (3%) [49].

Заключение

Исследования последних лет привели к значительному прогрессу в понимании патогенеза увеальной меланомы. Эволюция этого редкого вида рака в настоящее время подробно описана в терминах цитогенетических, генетических и транскрипционных изменений, а также сигнальных путей, участвующих в формировании и прогрессировании опухоли. Но отсутствует однозначность в оценке прогностической значимости как отдельных молекулярных нарушений, так и их совместного взаимодействия. Кроме того, понимание механизмов канцерогенеза до сих пор не привело к улучшению выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой. Поэтому исследования должны быть сосредоточены на переводе механистического понимания болезни в предложения по

клиническим испытаниям с использованием лекарственных препаратов, нацеленных на молекулярные изменения, специфичные для данной патологии.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научной работы Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012 Sep;26(9):1157-72. doi: 10.1038/eye.2012.126
2. Kowal J, Strzałka A, Markiewicz A, Romanowska-Dixon B, Bogdali A. Bilateral choroidal melanoma - case analysis and literature review. *Klin Oczna*. 2015;117(2):92-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638545>
3. Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, Atalay HT, Manjandavida FP, Pieretti G, Shields JA. Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol*. 2013 Jul;27(3):197-201. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.013
4. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015 Nov;99(11):1550-53. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810
5. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
6. Buzzaccho DM, Abdel-Rahman MH, Park S, Davidorf F, Olencki T, Cebulla CM. Long-term survivors with metastatic uveal melanoma. *Open Ophthalmol J*. 2012 Jun;6:49-53. doi: 10.2174/1874364101206010049
7. Brovkina AF, Stoyukhina AS, Chesalin IP. Size-based classification of choroidal melanoma and its role in treatment decision-making. *Vestn Oftalmol*. 2016 Mar-Apr;132(2):4-7. doi: 10.17116/oftalma201613224-7. [Article in Russian; Abstract available in Russian from the publisher]
8. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7,731 patients. *Ophthalmology*. 2013 Oct; 120(10):2066-71. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.012
9. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7,731 patients: the 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1180-86. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026
10. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Sep;30(5):285-95. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003
11. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):122-29. doi: 10.1002/cncr.11872
12. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):8076-80. doi: 10.1200/JCO.2005.02.6534
13. Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, Krishnakumar S. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res*. 2007 Mar;32(3):281-90. doi: 10.1080/02713680601161220
14. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):38-44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034
15. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2013 Feb;27(2):230-42. doi: 10.1038/eye.2012.255
16. van Engen-van Grunsven AC, Baar MP, Pfundt R, Rijntjes J, Küsters-Vandeveld HV, Delbecq AL, Keunen JE, Klevering JB, Wesseling P, Blokx WA, Groenen PJ. Whole-genome copy-number analysis identifies new leads for chromosomal aberrations involved in the oncogenesis and metastatic behavior of uveal melanomas. *Melanoma Res*. 2015 Jun;25(3):200-9. doi: 10.1097/CMR.0000000000000152
17. Metz CH, Lohmann D, Zeschnigk M, Bornfeld N. Uveal melanoma: current insights into clinical relevance of genetic testing. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013 Jul;230(7):686-91. doi: 10.1055/s-0033-1350628. [Article in German]
18. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Al-Dahmash S, De Luca MC, Bianciotto CG, Shields CL, Ganguly A. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Aug;54(8):5721-29. doi: 10.1167/iovs.13-12195
19. Harbour JW, Chen R. The decisiondx-UM gene expression profile test provides risk stratification and individualized patient care in uveal melanoma. *PLoS Curr*. 2013 Apr 9;5. pii: ecurrents.eogt.af8ba80fc-776c8f1ce8f5dc485d4a618. doi: 10.1371/currents.eogt.af8ba80fc776c8f1ce8f5dc485d4a618
20. Plasseraud KM, Wilkinson K, Oelschlager KM, Poteet TM, Cook RW, Stone JF, Monzon FA. Gene expression profiling in uveal melanoma: technical reliability and correlation of molecular class with pathologic characteristics. *Diagn Pathol*. 2017 Aug;12(1):59. doi: 10.1186/s13000-017-0650-3
21. Aberg TM Jr, Cook RW, Oelschlager K, Maetzold D, Rao PK, Mason JO 3rd. Current clinical practice: differential management of uveal melanoma in the era of molecular tumor analyses. *Clin Ophthalmol*. 2014 Dec 3;8:2449-60. doi: 10.2147/OPTH.S70839. eCollection 2014.
22. Walter SD, Chao DL, Feuer W, Schiffman J, Char DH, Harbour JW. Prognostic implications of tumor diameter in association with gene expression profile for uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jul;134(7):734-40. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0913
23. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Haro-

- copos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirostko WJ, Harbour JW. Collaborative ocular oncology group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1596-603. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017
24. Harbour JW. A prognostic test to predict the risk of metastasis in uveal melanoma based on a 15-gene expression profile. *Methods Mol Biol*. 2014;1102:427-40. doi: 10.1007/978-1-62703-727-3_22
25. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res*. 2004 Oct;64(20):7205-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1750
26. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn*. 2010 Jul;12(4):461-68. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090220
27. Gill HS, Char DH. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):246-53. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.03.038
28. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May;25(3):234-39. doi: 10.1097/ICU.0000000000000051
29. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Mar;36(1):109-40. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenaus AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Dec;363(23):2191-99. doi: 10.1056/NEJ-Moa1000584
31. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler J, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009 Jan;457(7229):599-602. doi: 10.1038/nature07586
32. Decatur CL, Ong E, Garg N, Anbunathan H, Bowcock AM, Field MG, Harbour JW. Driver mutations in uveal melanoma: associations with gene expression profile and patient outcomes. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jul;134(7):728-33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0903
33. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kiliç E, de Klein A. Rotterdam ocular melanoma study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer*. 2013 Jul; 109(2):493-96. doi: 10.1038/bjc.2013.299
34. Yu FX, Luo J, Mo JS, Liu G, Kim YC, Meng Z, Zhao L, Peyman G, Ouyang H, Jiang W, Zhao J, Chen X, Zhang L, Wang CY, Bastian BC, Zhang K, Guan KL. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell*. 2014 Jun;25(6):822-30. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.017
35. Moroishi T, Hansen CG, Guan KL. The emerging roles of YAP and TAZ in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015 Feb;15(2):73-79. doi: 10.1038/nrc3876
36. Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, Cordenonsi M, Mano M, Dupont S, Manfrin A, Ingallina E, Sommaggio R, Piazza S, Rosato A, Piccolo S, Del Sal G. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nature Cell Biology*. 2014 Apr;16(4):357-66. doi: 10.1038/ncb2936
37. Johansson P, Aoude LG, Wadt K, Glasson WJ, Warrier SK, Hewitt AW, Kiilgaard JF, Heegaard S, Isaacs T, Franchina M, Ingvar C, Vermeulen T, Whitehead KJ, Schmidt CW, Palmer JM, Symmons J, Gerdes AM, Jönsson G, Hayward NK. Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4. *Oncotarget*. 2016 Jan;7(4):4624-31. doi: 10.18632/oncotarget.6614
38. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, Guan Y, Shoushtari AN, Chang MT, Zhang JQ, Walczak EG, Kazmi MA, Taylor BS, Huber T, Chi P, Sakmar TP, Chen Y. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet*. 2016 Jun;48(6):675-80. doi: 10.1038/ng.3549
39. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matatall KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010 Dec;330(6009):1410-13. doi: 10.1126/science.1194472
40. Helgadottir H, Höiom V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet*. 2016 Sep;9:147-55. doi: 10.2147/TACG.S69210
41. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, van den Bosch TP, van den Berg MM, Vaarwater J, Kockx CE, Paridaens D, Naus NC, Nellist M, van IJcken WF, Kiliç E, de Klein A. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2014 Oct;27(10):1321-30. doi: 10.1038/modpathol.2014.43
42. van de Nes JA, Nelles J, Kreis S, Metz CH, Hager T, Lohmann DR, Zeschnigk M. Comparing the prognostic value of BAP1 mutation pattern, chromosome 3 status, and BAP1 immunohistochemistry in uveal melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jun;40(6):796-805. doi: 10.1097/PAS.0000000000000645
43. Staby KM, Gravdal K, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018 Feb;96(1):31-38. doi: 10.1111/aos.13452
44. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Jun;30(2):102-109. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.02.005
45. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, Gezgin G, van der Velden PA, Jager MJ, Kozak KN, Harbour JW. PRAME as an independent biomarker for metastasis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar;22(5):1234-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2071
46. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nat Genet*. 2013 Feb;45(2):133-35. doi: 10.1038/ng.2523
47. Yavuziyigitoglu S, Koopmans AE, Verdijk RM, Vaarwater J, Eussen B, van Bodegom A, Paridaens D, Kiliç E, de Klein A. Uveal melanomas with SF3B1 mutations: a distinct subclass associated with late-onset metastases. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1118-28. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.023
48. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Purrazzella J, Shields CL, Ganguly T, Ganguly A. Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX

mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jun 26;55(8):5160-67. doi: 10.1167/iovs.14-14550

49. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, van de Nes J, Klein-Hitpass L, Hinnebusch AG, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):933-36. doi: 10.1038/ng.2674

REFERENCES

1. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond).* 2012 Sep;26(9):1157-72. doi: 10.1038/eye.2012.126
2. Kowal J, Strzałka A, Markiewicz A, Romanowska-Dixon B, Bogdali A. Bilateral choroidal melanoma - case analysis and literature review. *Klin Oczna.* 2015;117(2):92-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638545>
3. Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, Atalay HT, Manjandavida FP, Pieretti G, Shields JA. Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol.* 2013 Jul;27(3):197-201. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.013
4. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2015 Nov;99(11):1550-53. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810
5. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007 Dec;114(12):2309-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
6. Buzzaccho DM, Abdel-Rahman MH, Park S, Davidorf F, Olencki T, Cebulla CM. Long-term survivors with metastatic uveal melanoma. *Open Ophthalmol J.* 2012 Jun;6:49-53. doi: 10.2174/1874364101206010049
7. Brovkina AF, Stoyukhina AS, Chesalin IP. Size-based classification of choroidal melanoma and its role in treatment decision-making. *Vestn Oftalmol.* 2016 Mar-Apr;132(2):4-7. doi: 10.17116/oftalma201613224-7. [Article in Russian; Abstract available in Russian from the publisher]
8. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7,731 patients. *Ophthalmology.* 2013 Oct;120(10):2066-71. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.012
9. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7,731 patients: the 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 2015 Jun;122(6):1180-86. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026
10. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res.* 2011 Sep;30(5):285-95. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003
11. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):122-29. doi: 10.1002/cncr.11872
12. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):8076-80. doi: 10.1200/JCO.2005.02.6534

13. Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, Krishnakumar S. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res.* 2007 Mar;32(3):281-90. doi: 10.1080/02713680601161220

14. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jan;101(1):38-44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034

15. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond).* 2013 Feb;27(2):230-42. doi: 10.1038/eye.2012.255

16. van Engen-van Grunsven AC, Baar MP, Pfundt R, Rijntjes J, Küsters-Vandeveldt HV, Delbecq AL, Keunen JE, Klevering JB, Wesseling P, Blokx WA, Groenen PJ. Whole-genome copy-number analysis identifies new leads for chromosomal aberrations involved in the oncogenesis and metastatic behavior of uveal melanomas. *Melanoma Res.* 2015 Jun;25(3):200-9. doi: 10.1097/CMR.0000000000000152

17. Metz CH, Lohmann D, Zeschnigk M, Bornfeld N. Uveal melanoma: current insights into clinical relevance of genetic testing. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013 Jul;230(7):686-91. doi: 10.1055/s-0033-1350628. [Article in German]

18. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Al-Dahmash S, De Luca MC, Bianciotto CG, Shields CL, Ganguly A. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Aug;54(8):5721-29. doi: 10.1167/iovs.13-12195

19. Harbour JW, Chen R. The decisiondx-UM gene expression profile test provides risk stratification and individualized patient care in uveal melanoma. *PLoS Curr.* 2013 Apr 9;5. pii: ecurrents.eogt.af8ba80fc-776c8f1ce8f5dc485d4a618. doi: 10.1371/currents.eogt.af8ba80fc776c8f1ce8f5dc485d4a618

20. Plasseraud KM, Wilkinson JK, Oelschlager KM, Poteet TM, Cook RW, Stone JF, Monzon FA. Gene expression profiling in uveal melanoma: technical reliability and correlation of molecular class with pathologic characteristics. *Diagn Pathol.* 2017 Aug;12(1):59. doi: 10.1186/s13000-017-0650-3

21. Aberg TM Jr, Cook RW, Oelschlager K, Maetzold D, Rao PK, Mason JO 3rd. Current clinical practice: differential management of uveal melanoma in the era of molecular tumor analyses. *Clin Ophthalmol.* 2014 Dec 3;8:2449-60. doi: 10.2147/OPTH.S70839. eCollection 2014.

22. Walter SD, Chao DL, Feuer W, Schiffman J, Char DH, Harbour JW. Prognostic implications of tumor diameter in association with gene expression profile for uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jul;134(7):734-40. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0913

23. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirosko WJ, Harbour JW. Collaborative ocular oncology group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2012 Aug;119(8):1596-603. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017

24. Harbour JW. A prognostic test to predict the risk of metastasis in uveal melanoma based on a 15-gene

- expression profile. *Methods Mol Biol.* 2014;1102:427-40. doi: 10.1007/978-1-62703-727-3_22
25. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res.* 2004 Oct;64(20):7205-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1750
26. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn.* 2010 Jul;12(4):461-68. doi: 10.2353/jmol.2010.090220
27. Gill HS, Char DH. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol.* 2012 Jun;47(3):246-53. doi: 10.1016/j.cjco.2012.03.038
28. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 May;25(3):234-39. doi: 10.1097/ICU.0000000000000051
29. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Mar;36(1):109-40. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenaus AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Dec;363(23):2191-99. doi: 10.1056/NEJMoa1000584
31. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2009 Jan;457(7229):599-602. doi: 10.1038/nature07586
32. Decatur CL, Ong E, Garg N, Anbunathan H, Bowcock AM, Field MG, Harbour JW. Driver mutations in uveal melanoma: associations with gene expression profile and patient outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jul;134(7):728-33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0903
33. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kiliç E, de Klein A. Rotterdam ocular melanoma study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer.* 2013 Jul; 109(2):493-96. doi: 10.1038/bjc.2013.299
34. Yu FX, Luo J, Mo JS, Liu G, Kim YC, Meng Z, Zhao L, Peyman G, Ouyang H, Jiang W, Zhao J, Chen X, Zhang L, Wang CY, Bastian BC, Zhang K, Guan KL. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell.* 2014 Jun;25(6):822-30. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.017
35. Moroishi T, Hansen CG, Guan KL. The emerging roles of YAP and TAZ in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015 Feb;15(2):73-79. doi: 10.1038/nrc3876
36. Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, Cordenonsi M, Mano M, Dupont S, Manfrin A, Ingallina E, Sommaggio R, Piazza S, Rosato A, Piccolo S, Del Sal G. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nature Cell Biology.* 2014 Apr;16(4):357-66. doi: 10.1038/ncb2936
37. Johansson P, Aoude LG, Wadt K, Glasson WJ, Warrier SK, Hewitt AW, Kiilgaard JF, Heegaard S, Isaacs T, Franchina M, Ingvar C, Vermeulen T, Whitehead KJ, Schmidt CW, Palmer JM, Symmons J, Gerdes AM, Jönsson G, Hayward NK. Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4. *Oncotarget.* 2016 Jan;7(4):4624-31. doi: 10.18632/oncotarget.6614
38. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, Guan Y, Shoushtari AN, Chang MT, Zhang JQ, Walczak EG, Kazmi MA, Taylor BS, Huber T, Chi P, Sakmar TP, Chen Y. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet.* 2016 Jun;48(6):675-80. doi: 10.1038/ng.3549
39. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matatall KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science.* 2010 Dec;330(6009):1410-13. doi: 10.1126/science.1194472
40. Helgadottir H, Höiom V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016 Sep;9:147-55. doi: 10.2147/TACG.S69210
41. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, van den Bosch TP, van den Berg MM, Vaarwater J, Kockx CE, Paridaens D, Naus NC, Nellist M, van IJcken WF, Kiliç E, de Klein A. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol.* 2014 Oct;27(10):1321-30. doi: 10.1038/modpathol.2014.43
42. van de Nes JA, Nelles J, Kreis S, Metz CH, Hager T, Lohmann DR, Zeschnigk M. Comparing the prognostic value of BAP1 mutation pattern, chromosome 3 status, and BAP1 immunohistochemistry in uveal melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2016 Jun;40(6):796-805. doi: 10.1097/PAS.0000000000000645
43. Staby KM, Grøvdal J, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2018 Feb;96(1):31-38. doi: 10.1111/aos.13452
44. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol.* 2018 Jun;30(2):102-109. doi: 10.1016/j.joco.2018.02.005
45. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, Gezzin G, van der Velden PA, Jager MJ, Kozak KN, Harbour JW. PRAME as an independent biomarker for metastasis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Mar;22(5):1234-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2071
46. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):133-35. doi: 10.1038/ng.2523
47. Yavuziyigitoglu S, Koopmans AE, Verdijk RM, Vaarwater J, Eussen B, van Bodegom A, Paridaens D, Kiliç E, de Klein A. Uveal melanomas with SF3B1 mutations: a distinct subclass associated with late-onset metastases. *Ophthalmology.* 2016 May;123(5):1118-28. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.023
48. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Purrazzella J, Shields CL, Ganguly T, Ganguly A. Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jun 26;55(8):5160-67. doi: 10.1167/iovs.14-14550
49. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, van de Nes J, Klein-Hitpass L, Hinnebusch AG, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):933-36. doi: 10.1038/ng.2674

Адрес для корреспонденции

223040, Республика Беларусь,
агр. Лесной,
ГУ «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Республиканская молекулярно-генетическая
лаборатория канцерогенеза,
онкологическое отделение (генетики),
тел.: +375 (29) 667 93 34,
e-mail: helen_suboch@mail.ru,
Субоч Елена Ивановна

Address for correspondence

223040, The Republic of Belarus,
Lesnoy,
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,
Republican Molecular-Genetic
Laboratory of Carcinogenesis,
Oncologic Unit (Genetics).
Tel. +375 (29) 667 93 34,
e-mail: helen_suboch@mail.ru,
Elena I. Suboch

Сведения об авторах

Якимова Мария Вячеславовна, врач лабораторной
диагностики онкологического отделения (генети-
ки) Республиканской молекулярно-генетической
лаборатории канцерогенеза Государственного
учреждения «Республиканский научно-практиче-
ский центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Республика
Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-5522-3223>

Жилева Екатерина Павловна, врач-офтальмолог
консультативно-поликлинического отделения
Государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии и медицин-
ской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск,
Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-2964-6895>

Медведь Антонина Викторовна, врач лабора-
торной диагностики онкологического отделения
(клеточных технологий) Республиканской моле-
кулярно-генетической лаборатории канцерогенеза
Государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии и медицин-
ской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск,
Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-5687-1775>

Науменко Лариса Владимировна, к.м.н., врач-
офтальмолог отделения опухолей головы и шеи
Государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии и медицин-
ской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск,
Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-1875-9176>

Субоч Елена Ивановна, к.м.н., врач лаборатор-
ной диагностики (заведующий) онкологического
отделения (генетики) Республиканской молеку-
лярно-генетической лаборатории канцерогенеза
Государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии и медицин-
ской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск,
Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-3939-6597>

Information about the authors

Yakimava Maryia V., Physician of Laboratory Diagnostics
of the Oncology Unit (Genetics) of the Republican
Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N.
Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk,
Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-5522-3223>

Zhyliayeva Katsiaryna P., Ophthalmologist of the
Consultative-Out-Patient Department, N.N. Alexandrov
National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic
of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-2964-6895>

Miadzvedz Antanina V., Physician of Laboratory
Diagnostics of the Oncology Unit (Cellular Technologies)
of the Republican Molecular-Genetic Laboratory of
Carcinogenesis, N.N. Alexandrov National Cancer
Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-5687-1775>

Naumenko Larisa V., PhD, Ophthalmologist of the Unit
of Head and Neck Tumors, N.N. Alexandrov National
Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-1875-9176>

Subach Alena I., PhD, Physician of Laboratory
Diagnostics (Head) of the Oncology Unit (Genetics)
of the Republican Molecular-Genetic Laboratory of
Carcinogenesis, N.N. Alexandrov National Cancer
Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-3939-6597>

Информация о статье

Поступила 4 марта 2019 г.

Принята в печать 1 июля 2019 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2019 г.

Article history

Arrived: 4 March 2019

Accepted for publication: 1 July 2019

Available online: 1 September 2019